

The role of the triglyceride-glucose (TyG) index and inflammatory markers in the risk stratification of peripheral arterial disease

Tófalvi Ágoston Ferenc¹, Pászka Alpár², Magdás Annamária^{1,2}

¹George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology, Târgu Mureș, ²Mureș County Clinical Hospital, Târgu Mureș

Abstract • In recent years, several simple and readily accessible biomarkers have been identified that may reflect metabolic and inflammatory mechanisms involved in cardiovascular risk. The triglyceride-glucose (TyG) index is considered a surrogate marker of insulin resistance and has been associated with endothelial dysfunction and atherosclerotic disease. Its derived form, the triglyceride-glucose-body mass index (TyG-BMI), integrates metabolic and anthropometric characteristics, although its clinical interpretation may be more complex. Inflammatory markers derived from routine blood tests, such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet count, are indirect indicators of systemic inflammation; however, their specificity remains limited. The aim of this study was to compare the metabolic and inflammatory profiles of patients with peripheral arterial disease (PAD) and hypertensive controls and to evaluate the predictive value of the TyG index, TyG-BMI, NLR, and platelet count.

Keywords • Peripheral arterial disease, biomarkers, inflammatory markers, insulin resistance, TyG

DOI: 10.2478/orvtudert-2026-0006

Bulletin of Medical Sciences 2026, 99(1): 79–91

Introduction

Peripheral arterial disease (PAD) represents a highly prevalent clinical manifestation of systemic atherosclerosis and is associated with an elevated risk of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. Its pathogenesis is a complex process in which endothelial dysfunction, chronic low-grade inflammation, and thrombo-inflammatory activation play central roles [1].

Insulin resistance is considered a key contributor to these processes, as it promotes oxidative stress, exacerbates vascular inflammation, and accelerates atherogenesis. Despite its importance, the routine clinical assessment of insulin resistance remains limited because gold-standard

measurement methods are logistically demanding and difficult to implement in routine practice [2].

In recent years, increasing attention has focused on indices derived from routinely available laboratory parameters, particularly the triglyceride-glucose (TyG) index and its derived variants, including the triglyceride-glucose-body mass index (TyG-BMI), which serve as indirect markers of insulin resistance and cardiometabolic risk. These indices have been shown to correlate strongly with endothelial dysfunction, progression of arterial stiffness, and the severity of atherosclerotic disease [2–4].

Concurrently, inflammatory parameters derived from complete blood counts, specifically the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet count, represent simple, cost-effective markers of systemic inflammation and thrombo-inflammatory activity [5].

The present study aimed to compare metabolic parameters (TyG index and TyG-BMI) and inflammatory markers (NLR and platelet count) between patients with peripheral arterial disease and hypertensive controls and

Corresponding author

Pászka Alpár
Mureș County Clinical Hospital
Strada Stadionului nr. 15, 525400
Târgu Secuiesc, Romania
Paszka_Alpar@freemail.hu

to evaluate the role of these biomarkers in atherosclerotic risk stratification [4,5].

Our hypothesis was that patients with peripheral arterial disease exhibit distinct metabolic and inflammatory profiles compared with hypertensive controls. Furthermore, we hypothesized that the predictive value of these biomarkers differs, with metabolic components - particularly the TyG index - showing a stronger independent association with the presence of PAD than inflammatory markers.

Materials and Methods

A retrospective observational study was conducted at the Third Department of Internal Medicine of the Mureş County Clinical Hospital, reviewing cases admitted between January 1, 2021, and January 1, 2024. The study was approved by the institutional ethics committee and conducted in strict accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

A total of 109 patients were enrolled and categorized into two cohorts:

- Group 1 (PAD group): 74 patients diagnosed with lower-extremity peripheral arterial disease (PAD).
- Group 2 (Control group): 35 hypertensive patients with no clinical or documented evidence of peripheral arterial disease.

The diagnosis of peripheral arterial disease was established in accordance with current professional guidelines based on clinical presentation, imaging findings (duplex ultrasonography and CT angiography), and vascular surgical documentation. Hypertensive control patients were included if their medical history, physical examination, and available clinical documentation excluded the presence of PAD.

The exclusion criteria were as follows:

- Age under 18 years;
- Insulin-treated type 2 diabetes mellitus;
- Advanced chronic kidney disease;
- Active malignancy;
- Pregnancy;
- Acute infection or active inflammatory disease.

1. Data Collection

Clinical and laboratory data were retrieved from the electronic database of the Third Department of Internal Medicine. Patient anonymity was strictly maintained throughout data collection and processing. Laboratory

parameters were obtained from routine blood tests performed during clinical care while patients were receiving stable maintenance therapy.

2. Evaluated Parameters

Anthropometric data: age, sex, weight, height, and body mass index (BMI).

Laboratory parameters:

- Cardiovascular risk factors: fasting plasma glucose, triglycerides (TG), total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), creatinine, urea, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) calculated using the CKD-EPI formula [6].
- Inflammatory markers: neutrophil count, lymphocyte count, platelet count, and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR).
- Derived metabolic indices:

$$\text{TyG Index} = \ln \left[\frac{\text{TG (mg/dL)} \times \text{Glucose (mg/dL)}}{2} \right]$$

$$\text{TyG-BMI} = \text{TyG} \times \text{BMI}$$

- Vascular parameter: For patients in the PAD cohort, the ankle-brachial index (ABI) was determined using standardized Doppler-assisted methods in accordance with current clinical guidelines.

3. Statistical Analysis

Data were recorded in Microsoft Excel. Statistical analyses were performed using GraphPad Prism 10 (version 10.3.1) and Jamovi software. The normality of continuous variables was assessed using the Shapiro-Wilk test. Normally distributed data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD), whereas non-normally distributed data are presented as median and interquartile range (IQR).

For group comparisons, the Mann-Whitney U test was used for continuous variables, while the χ^2 test or Fisher's exact test was applied for categorical variables. Correlations were assessed using Pearson's or Spearman's correlation coefficient, depending on data distribution.

To identify independent predictors of peripheral arterial disease, logistic regression analysis was performed, with PAD presence modeled as a binary outcome (PAD = 1, Control = 0). Univariate models evaluated each biomarker independently. The multivariate model included clinically relevant variables and those demonstrating significant associations in univariate analyses, namely age, sex, TyG index, and NLR.

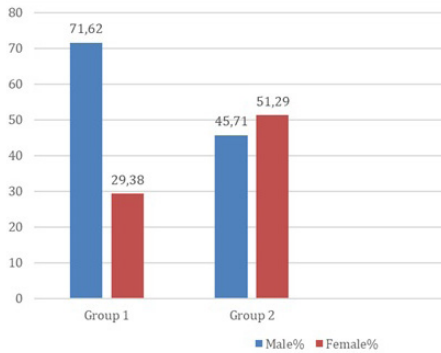


Figure 1. Mean age according to sex in the PAD and control cohorts

Regression results are presented as regression coefficients (β), standard errors (SEs), odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (95% CIs), and p-values. Model fit was evaluated using deviance, the Akaike Information Criterion (AIC), and McFadden's pseudo- R^2 (R^2_{MCF}). Multicollinearity was assessed using the variance inflation factor (VIF) and tolerance. Diagnostic performance was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis to determine the area under the curve (AUC) and its 95% CI. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

A total of 109 patients were evaluated: 74 with lower-extremity peripheral arterial disease (PAD) and 35 hypertensive controls. Significant differences in age and

sex distribution were observed between the two groups. The PAD cohort was significantly older than the control cohort (69.93 ± 10.59 years vs. 64.31 ± 10.18 years, $p = 0.0157$) (Figure 1). Anthropometric and laboratory findings for both cohorts are presented in Table 1.

Patients with peripheral arterial disease exhibited significantly higher total cholesterol, LDL-C, and triglyceride levels than the control group. Mean total cholesterol was 179.0 ± 50.8 mg/dL in the PAD group compared with 145.0 ± 51.0 mg/dL in the control group ($p < 0.001$). Similarly, LDL-C levels were significantly higher in patients with PAD (116.1 ± 36.62 mg/dL vs. 99.63 ± 23.51 mg/dL, $p = 0.0208$). Triglyceride concentrations were also significantly elevated in the PAD group (166.9 ± 61.33 mg/dL vs. 135.6 ± 73.4 mg/dL, $p = 0.001$).

Conversely, body mass index (BMI) was significantly higher in the control cohort (30.76 ± 4.9 kg/m² vs. 27.24 ± 4.8 kg/m², $p = 0.0010$). No significant difference was observed in estimated glomerular filtration rate (eGFR) between the two groups (81.01 ± 20.43 mL/min/1.73 m² vs. 80.47 ± 21.59 mL/min/1.73 m², $p = 0.79$).

The triglyceride-glucose (TyG) index was significantly higher in patients with PAD than in controls (9.002 ± 0.38 vs. 8.824 ± 0.54 , $p = 0.044$). In contrast, the triglyceride-glucose-body mass index (TyG-BMI) was significantly higher in the control group (272.0 ± 51.23 vs. 245.3 ± 48.6 , $p = 0.0108$).

Among the inflammatory markers, both the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet count were significantly higher in patients with PAD. The mean NLR was 3.05 ± 1.63 in the PAD group and 2.76 ± 2.04 in the control group ($p = 0.0495$). Platelet count was also sig-

Table 1. Comparison of evaluated parameters between the PAD and control groups

Parameter	Group 1 (PAD)	SD	Group 2 (Control)	SD	p-value
Age (years)	69.93	± 10.59	64.31	± 10.18	0.0157
Glucose (mg/dL)	104.50	± 18.20	117.50	± 39.00	0.0700
Total Cholesterol (mg/dL)	179.00	± 50.80	145.00	± 51.00	<0.0010
LDL-C (mg/dL)	116.10	± 36.62	99.63	± 23.51	0.0208
Triglycerides (mg/dL)	166.90	± 61.33	135.60	± 73.40	0.0010
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	81.01	± 20.43	80.47	± 21.59	0.7900
BMI (kg/m ²)	27.24	± 4.80	30.76	± 4.90	0.0010
TyG Index	9.002	± 0.38	8.824	± 0.54	0.0440
TyG-BMI	245.30	± 48.60	272.00	± 51.23	0.0108
NLR	3.05	± 1.63	2.76	± 2.04	0.0495
Platelet Count ($\times 10^5$ /mm ³)	2.52	± 0.76	2.19	± 0.72	0.0390

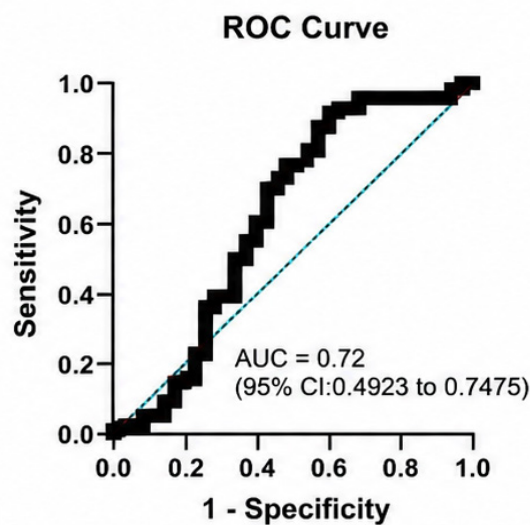


Figure 2. Receiver operating characteristic (ROC) curve of the triglyceride-glucose (TyG) index for predicting peripheral arterial disease

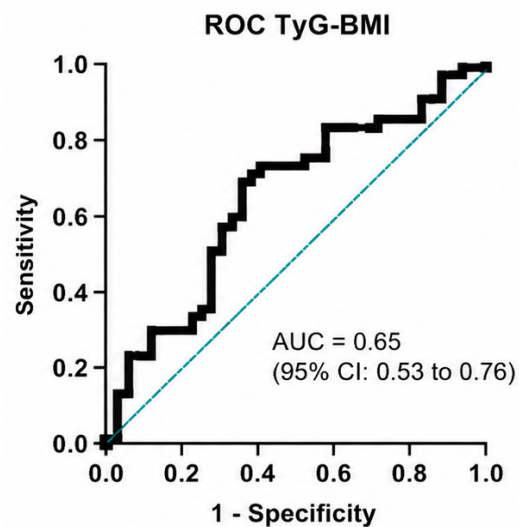


Figure 3. Receiver operating characteristic (ROC) curve of the TyG-BMI index for predicting peripheral arterial disease

nificantly elevated in the PAD cohort ($2.52 \pm 0.76 \times 10^5/\text{mm}^3$ vs. $2.19 \pm 0.72 \times 10^5/\text{mm}^3$, $p = 0.039$).

In univariate logistic regression analysis, the TyG index showed a significant association with the presence of peripheral arterial disease. Each one-unit increase in the TyG index was associated with an approximately 2.5-fold increase in the odds of PAD ($\text{OR} \approx 2.5$). Although the level of statistical significance was close to the threshold, the results consistently indicated a positive association between higher TyG values and the presence of peripheral arterial disease.

Receiver operating characteristic (ROC) analysis demonstrated that the TyG index had a weak-to-moderate but clinically meaningful discriminative ability for predicting PAD ($\text{AUC} \approx 0.70$; **Figure 2**).

The ROC analysis of the TyG-BMI index demonstrated a weak-to-moderate discriminative ability ($\text{AUC} = 0.65$; 95% CI: 0.54-0.76; $p = 0.011$; **Figure 3**).

Although the statistical significance remained borderline, the results indicate a consistent association that is likely to be confirmed in studies with larger sample sizes. Based on ROC analysis, the TyG index demonstrated moderate discriminative ability for predicting peripheral arterial disease ($\text{AUC} \approx 0.70$).

Logistic regression analysis showed that the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) was not significantly associated with the presence of PAD ($p = 0.40$). Likewise, the overall model fit was not statistically significant (likelihood ratio test: $p = 0.39$).

ROC analysis demonstrated poor discriminative performance for NLR ($\text{AUC} = 0.62$; 95% CI: 0.50-0.74; $p = 0.049$), suggesting limited diagnostic utility when used alone.

A composite index combining metabolic and inflammatory markers (TyG + NLR) demonstrated significant but moderate discriminative ability for distinguishing patients with PAD from controls ($\text{AUC} = 0.64$; 95% CI: 0.52-0.76; $p = 0.019$) (**Table 3**).

The TyG-BMI index showed a significant association with the presence of peripheral arterial disease in logistic regression analysis ($Z = 2.47$, $p = 0.013$). The regression model was statistically significant (likelihood ratio test: $G = 6.58$, $p = 0.010$), indicating that the TyG-BMI index contributes meaningfully to disease prediction.

We performed a multivariate logistic regression analysis to identify independent predictors of peripheral arterial disease, including the TyG index, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), age, and sex.

In the multivariate model, the TyG index remained an independent predictor of PAD ($\text{OR} = 3.37$, 95% CI: 1.176-9.637, $p = 0.024$). Age was also significantly asso-

Table 2. Model fit of the multivariate logistic regression model (McFadden's R^2).

Model Fit Measures			
Model	Deviance	AIC	R^2_{McF}
1	115	125	0.160

Note: Models estimated using sample size of $N = 109$

ciated with disease presence (OR = 1.07, 95% CI: 1.028-1.122, $p = 0.002$), while male sex emerged as an independent predictor (OR = 4.31, 95% CI: 1.654-11.220, $p = 0.003$). In contrast, NLR was not significantly associated with PAD in the multivariate model (OR = 1.04, 95% CI: 0.812-1.340, $p = 0.741$).

The collinearity statistics (Table 4) indicated no evidence of problematic multicollinearity, as all variance inflation factor (VIF) values were close to 1.0 and tolerance values remained high.

Discussion

The present study compared the metabolic and inflammatory profiles of patients with lower-extremity peripheral arterial disease (PAD) and hypertensive controls, with particular emphasis on derived indices reflecting insulin resistance and inflammatory markers obtained from routine complete blood counts.

Our findings demonstrate that patients with PAD exhibit a distinct metabolic and inflammatory profile characterized by elevated TyG index, NLR, and platelet count values, together with lower TyG-BMI values.

Further predictive analyses revealed that the clinical significance of the investigated biomarkers differs substantially. Metabolic markers, particularly the TyG index, showed a stronger and more stable association with the presence of PAD than inflammatory markers.

The TyG index was significantly higher in the PAD group and demonstrated a clinically relevant association with disease presence in regression analyses, supporting the role of metabolic dysregulation in the development of peripheral atherosclerosis. These findings are consistent with previous reports identifying the TyG index as a reliable surrogate marker of insulin resistance, endothelial dysfunction, and atherogenesis [3].

Importantly, the TyG index remained significant after adjustment for age and sex in the multivariate model, indicating that metabolic status contributes independently to the presence of PAD and represents one of the strongest predictors included in the model. In contrast, the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) was not significantly associated with PAD in the multivariate analysis, suggesting limited independent predictive value.

The pathophysiological interpretation of these findings is well established, as insulin resistance promotes oxidative stress, vascular inflammation, endothelial dysfunction, and atherothrombotic processes [7].

Age was significantly associated with PAD both in group comparisons and in the multivariate model, confirming that biological ageing and cumulative vascular injury are major contributors to disease development [10].

Sex also emerged as an independent factor, suggesting that PAD risk differs between men and women and represents an important demographic determinant. In this cohort, the PAD phenotype appeared to follow a pattern primarily driven by age, sex, and metabolic status, with the TyG index emerging as the strongest independent biomarker.

The behaviour of the TyG-BMI index differed from that of the TyG index. Although significant differences were observed between groups, TyG-BMI values were unexpectedly lower in the PAD cohort, suggesting a substantial influence of BMI on this index. This finding may reflect the so-called “obesity paradox” and the inability of BMI to distinguish between fat mass, lean mass, and catabolic states. Consequently, interpretation of TyG-BMI in PAD requires caution, particularly in older patients with potentially heterogeneous nutritional and body composition status. Our findings suggest that the body composition component incorporated into TyG-BMI may distort its clinical interpretation.

Table 3. Comparison of evaluated parameters between the PAD and control groups

Predictor	Coefficient (β)	SE	Z-value	p-value	Odds Ratio	95% CI	
						Lower	Upper
Intercept	-15.8363	5.3589	-2.955	0.003	1.33e-7	3.64e-12	0.00483
Age	0.0713	0.0225	3.169	0.002	1.07	1.028	1.12238
NLR	0.0423	0.1280	0.330	0.741	1.04	0.812	1.34050
TyG Index	1.2140	0.5366	2.263	0.024	3.37	1.176	9.63708
Gender (M vs F)	1.4605	0.4884	2.991	0.003	4.31	1.654	11.22017

Note. Estimates represent the log odds of "PAD = 1" vs. "PAD = 0"

Table 4. Collinearity diagnostics for the independent variables in the multivariate regression model.

Collinearity Statistics		
	VIF	Tolerance
Age	1.16	0.866
NLR	1.01	0.986
TyG	1.05	0.952
Sex	1.13	0.882

NLR was significantly higher in the PAD group, consistent with the established role of chronic low-grade systemic inflammation in atherosclerosis [8]. However, its discriminative and predictive value remained limited in the present study, as it demonstrated only weak performance in ROC analysis and did not emerge as an independent predictor in regression models. These findings suggest that NLR may serve primarily as a marker of systemic inflammatory status rather than as a disease-specific biomarker for PAD.

One possible explanation is that the prognostic value of NLR is more pronounced in advanced critical limb ischaemia and acute vascular events, whereas the present cohort exhibited a more heterogeneous and less severe inflammatory profile [5]. Therefore, the NLR values observed in this study are more likely to reflect underlying inflammatory activity than the presence or severity of PAD itself.

The elevated platelet count further supports the presence of a thrombo-inflammatory environment in patients with PAD, as platelets actively participate in endothelial activation, leukocyte recruitment, and modulation of the plaque microenvironment. Consequently, increased platelet counts may indirectly indicate enhanced pro-thrombotic and proinflammatory activity. Nevertheless, it should be emphasized that neither NLR nor platelet count represents a direct marker of endothelial or platelet activation. Demonstration of such activation would require assessment of specific soluble adhesion molecules or functional platelet markers, including P-selectin, ICAM-1, VCAM-1, and sCD40L [9].

In the future, the combined assessment of readily available biomarkers may contribute to more personalized cardiovascular risk stratification and therapeutic decision-making. However, confirmation of this approach will require prospective studies involving larger patient populations. A larger sample size would also reduce the width of the confidence intervals, which were relatively

broad in the present study, most likely because of the limited cohort size.

Overall, our findings suggest that dysmetabolism, inflammation, and thrombo-inflammatory activation all contribute to the development of PAD. However, among these mechanisms, the metabolic component - particularly the TyG index - demonstrated the most stable association with disease presence. According to the multivariate model, PAD in this cohort was primarily associated with age, sex, and TyG index values, whereas NLR did not emerge as an independent determinant.

Conclusion

Patients with lower-extremity peripheral arterial disease exhibit a characteristic metabolic and inflammatory profile; however, the predictive value of the investigated biomarkers differs substantially.

The TyG index emerged as an independent predictor and showed a stable association with the presence of disease. In contrast, the clinical interpretation of the TyG-BMI index is limited by the influence of body composition. NLR did not prove to be an independent predictor, suggesting that its clinical utility is primarily complementary.

Although these parameters do not directly reflect endothelial activation, they represent readily available and cost-effective biomarkers that may support cardiovascular risk stratification. Our findings indicate that the presence of PAD follows a pattern predominantly influenced by age, sex, and metabolic status, with the TyG index emerging as the strongest independent biomarker, whereas inflammatory markers provide complementary clinical information.

References

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2024 ESC Guidelines on peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3538-3700.
2. Ramdas Nayak VK, Satheesh P, Shenoy MT, Kalra S. Triglyceride-glucose index: a surrogate biomarker of insulin resistance. *J Pak Med Assoc*. 2022;72(5):986-988.
3. Liu Y, Chang L, Wu M, Xu B, Kang L. Triglyceride-glucose index and peripheral artery disease. *Angiology*. 2022;73(7):655-659.
4. Tian Z, Yang L, Li Y, et al. Insulin resistance-related indices and cardiometabolic multimorbidity. *Cardiovasc Diabetol*. 2025;24:257.
5. Taurino, M.; Aloisi, E.; Del Porto, F.; Nespola, M.; Dezi,

- T.; Pranteda, C.; Rizzo, L.; Sirignano, P. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Could Predict Outcome in Patients Presenting with Acute Limb Ischemia. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 4343. <https://doi.org/10.3390/jcm10194343>
6. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612.
7. Ji W, Gao L, Sun P, Jia J, Li J, Wang X, Fan F and Zhang Y (2022) Association of the triglyceride-glucose index and vascular target organ damage in a Beijing community-based population. *Front. Cardiovasc. Med.* 9:948402. doi: 10.3389/fcvm.2022.948402
8. Kurniawan RB, Siahaan PP, Saputra PB, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker in patients with peripheral artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Vascular Medicine.* 2024;29(6):687-699. doi: 10.1177/1358863X241281699
9. Hamilos M, Petousis S, Parthenakis F. Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018 Oct;8(5):568-580.
10. Caliskan S, Boyuk F (February 27, 2023) Is Triglyceride-Glucose Index a Valuable Parameter in Peripheral Artery Disease?. *Cureus* 15(2): e35532. DOI 10.7759/cureus.35532

A TyG-index és gyulladásos markerek szerepe a perifériás artériás betegség kockázatstratifikációjában

Tófalvi Ágoston Ferenc¹, Pászka Alpár², Magdás Annamária^{1,2}

¹Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem, ²Maros Megyei Klinikai Kórház

Összefoglaló • Az utóbbi években számos egyszerű és könnyen hozzáférhető biomarkert azonosítottak, amelyek a metabolikus és gyulladásos mechanizmusok révén hozzájárulhatnak a cardiovascularis kockázat becsléséhez. A triglicerid–glükóz index (TyG) az inzulinrezisztencia helyettesítő markerének tekinthető, és összefüggést mutat az endothel-diszfunkcióval, valamint az atheroscleroticus betegségek jelenlétével. Származtatott változata, a triglicerid–glükóz–testtömegindex (TyG–TTI), a metabolikus státuszt a tápláltsági állapottal integrálja, azonban klinikai értelmezése korlátozott lehet. A teljes vérből származtatott gyulladásos markerek, mint a neutrofil/limfocita arány (NLR) és a trombocitaszám, a szisztémás gyulladás indirekt jelzői, azonban specitásuk korlátozott. Vizsgálatunk célja a metabolikus és gyulladásos profilok összehasonlítása perifériás artériás betegségben szenvedő betegek és hipertóniás kontrollok között, valamint a TyG-index, a TyG–TTI, az NLR és a trombocitaszám prediktív értékének vizsgálata.

Kulcsszavak • perifériás artériás betegség, atherosclerosis, inzulinrezisztencia, triglicerid–glükóz index, gyulladásos biomarkerek

DOI: 10.2478/orvtudert-2026-0006

Orvostudományi Értesítő 2026, 99(1): 79–91

Bevezető

A perifériás artériás betegség (PAB) a szisztémás atherosclerosis egyik leggyakoribb klinikai megjelenési formája, amely fokozott kockázattal jár a major cardiovascularis események és a mortalitás szempontjából. Patogenezise komplex folyamat, amelyben az endothel-diszfunkció, a krónikus alacsony fokú gyulladás és a trombo-inflammatorikus aktiváció kulcsszerepet játszik [1].

Az inzulinrezisztencia ezen folyamatok központi eleme, mivel elősegíti az oxidatív stressz kialakulását, fokozza a vaszkuláris gyulladást és hozzájárul az atherogenesishez. Ennek ellenére az inzulinrezisztencia rutinszerű klinikai meghatározása korlátozott, mivel az arany standard módszerek széles körű alkalmazása nehézkes [2].

Az utóbbi években egyre nagyobb figyelmet kaptak a rutinszerűen elérhető laboratóriumi paraméterekből számított indexek, különösen a triglicerid–glükóz index (TyG) és annak származtatott formái, köztük a triglicerid–glükóz–testtömegindex (TyG–TTI), mint az inzulinrezisztencia és a kardiometabolikus kockázat indirekt

markerei. Ezen indexek összefüggést mutatnak az endothel-diszfunkcióval, az artériás stiffness fokozódásával és az atheroscleroticus betegség súlyosságával [2–4].

Ezzel párhuzamosan a teljes vérből származó gyulladásos paraméterek, különösen a neutrofil/limfocita arány (NLR) és a trombocitaszám, egyszerűen meghatározható markerei a szisztémás gyulladásnak és a trombo-inflammatorikus aktivitásnak [5].

Jelen vizsgálat célja a metabolikus paraméterek (TyG-index, TyG–TTI) és a gyulladásos paraméterek (NLR, trombocitaszám) összehasonlítása perifériás artériás betegségben szenvedő betegek és hipertóniás kontrollok között, valamint ezen biomarkerek szerepének értékelése az atheroscleroticus kockázatstratifikációban [4, 5].

Hipotézisünk szerint a perifériás artériás betegségben szenvedő betegek metabolikus és gyulladásos profilja eltér a hipertóniás kontrollokétól, ugyanakkor a vizsgált biomarkerek prediktív értéke nem azonos, és a metabolikus komponensek – különösen a TyG-index – erősebb kapcsolatot mutatnak a betegség jelenlétével, mint a gyulladásos markerek.

Anyag és módszer

Retrospektív megfigyeléses vizsgálatot végeztünk a Maros Megyei Klinikai Kórház III. Belgyógyászati Klinikáján 2021. január 1. és 2024. január 1. között. A vizsgálatot az intézményi etikai bizottság jóváhagyását követően végeztük, a Helsinki Nyilatkozat elveinek megfelelően.

Összesen 109 beteget vontunk be a vizsgálatba, akiket két csoportba soroltunk:

- 1. csoport: 74 alsó végtagi perifériás artériás betegségben (PAB) szenvedő beteg;
- 2. csoport (kontrollcsoport): 35 hipertóniás beteg, akiknél perifériás artériás betegség nem állt fenn.

A perifériás artériás betegség diagnózisa az aktuális szakmai ajánlásoknak megfelelő klinikai, képalkotó és érsebészeti dokumentáció alapján történt. A kontrollcsoportba olyan hipertóniás betegek kerültek bevonásra, akiknél anamnézis, fizikális vizsgálat és a rendelkezésre álló klinikai dokumentáció alapján perifériás artériás betegség nem volt igazolható.

A vizsgálatból kizártuk az alábbi betegeket:

- 18 év alatti életkor;
- inzulinkezelést igénylő 2-es típusú diabetes mellitus;
- krónikus vesebetegség;
- rosszindulatú daganatos betegség;
- terhesség;
- akut fertőzős vagy akut gyulladásos állapot.

Adatgyűjtés

A vizsgálati adatokat a III. Belgyógyászati Klinika elektronikus adatbázisából nyertük ki. A betegek anonimitását a teljes adatfeldolgozási folyamat során biztosítottuk.

A laboratóriumi paraméterek a betegek rutin klinikai ellátása során, a szokásos gyógyszeres kezelés fenntartása mellett végzett vizsgálatokból származtak.

1. Vizsgált paraméterek

Antropometriai adatok:

- életkor
- nem
- testsúly
- testmagasság
- testtömegindex (TTI)

Laboratóriumi paraméterek:

a. Cardiovascularis rizikófaktorok:

- éhomi vércukorszint
- triglicerid (TG)
- összkoleszterin
- alacsony denzitású lipoprotein-koleszterin (LDL-koleszterin)
- magas denzitású lipoprotein-koleszterin (HDL-koleszterin)
- kreatinin
- urea
- becsült glomeruláris filtrációs ráta (estimated glomerular filtration rate, eGFR)

Az eGFR meghatározása a CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) képlet alapján történt [6].

b. Gyulladásos markerek:

- neutrofilszám
- limfocitaszám
- trombocitaszám
- neutrofil/limfocita arány (NLR)

c. Származtatott metabolikus indexek

A triglicerid–glükóz indexet (TyG-index) és a triglicerid–glükóz–testtömegindexet (TyG–TTI) a szakirodalomban leírt képletek alapján számítottuk:

- $TyG\ index = \ln \{ [TG\ (mg/dL) \times glükóz\ (mg/dL)] / 2 \}$
- $TyG-TTI = TyG \times TTI$

d. Érbetegség-specifikus paraméterek

A perifériás artériás betegségben szenvedő betegek esetében meghatároztuk a boka-kar indexet (BKI), amelyet az aktuális szakmai irányelveknek megfelelő módszertannal számítottunk.

2. Statisztikai adatfeldolgozás

Az adatokat Microsoft Excel táblázatba rögzítettük. A statisztikai elemzéseket GraphPad Prism 10 (10.3.1 verzió) és Jamovi szoftver segítségével végeztük. A folytonos változók eloszlását Shapiro–Wilk-próbával vizsgáltuk. Normális eloszlás esetén az adatokat átlag $\pm$ szórás formájában, nem normális eloszlás esetén medián és interkvartilis tartomány [IQR] formájában adtuk meg.

A csoportok közötti különbségek vizsgálatára: Mann–Whitney U-próbát alkalmaztunk a folytonos változók esetében; χ^2 -próbát vagy Fisher-féle egzakt próbát alkalmaztunk a kategorikus változók esetében.

A változók közötti összefüggéseket Pearson- vagy Spearman-féle korrelációs analízissel értékeltük az adatok eloszlásának megfelelően. A perifériás artériás betegség prediktorainak azonosítására logisztikus regressziós elemzést végeztünk. A regressziós modellekben a kime-

neti változó bináris formában került kódolásra (PAB = 1, kontroll = 0).

Az univariáns elemzések során egyváltozós logisztikus regressziós modelleket alkalmaztunk a vizsgált biomarkerek prediktív szerepének értékelésére. A többváltozós modellbe a klinikailag releváns, illetve az univariáns elemzés során szignifikáns kapcsolatot mutató változókat vontuk be. A végső modell tartalmazta:

- életkort;
- nemet;
- TyG-indexet;
- neutrofil/limfocita arányt (NLR).

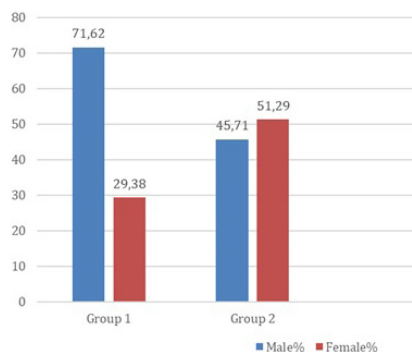
A regressziós eredményeket regressziós együttható (β), standard hiba (SE), odds ratio (OR), 95%-os konfidencia-intervallum (95% CI) és p-érték formájában közöltük. A modell illeszkedését deviancia, Akaike-féle információs kritérium (AIC) és McFadden-féle determinációs együttható (R^2 McF) segítségével értékeltük. A multikollinearitás vizsgálatára varianciainflációs faktort (variance inflation factor, VIF) és toleranciaértékeket számítottunk.

A diagnosztikus teljesítmény értékelésére receiver operating characteristic (ROC) analízist végeztünk, és meghatároztuk a görbe alatti területet (area under the curve, AUC), valamint a hozzá tartozó 95%-os konfidencia intervallumot.

A statisztikai szignifikancia szintjét minden elemzés esetében $p < 0,05$ értékben határoztuk meg.

Eredmények

A vizsgálatba összesen 109 beteg került bevonásra, közülük 74 beteg alsó végtagi perifériás artériás betegségben (PAB),



1. ábra. A két csoport átlagéletkora nemek szerint

míg 35 beteg hipertóniás kontrollcsoportban szerepelt.

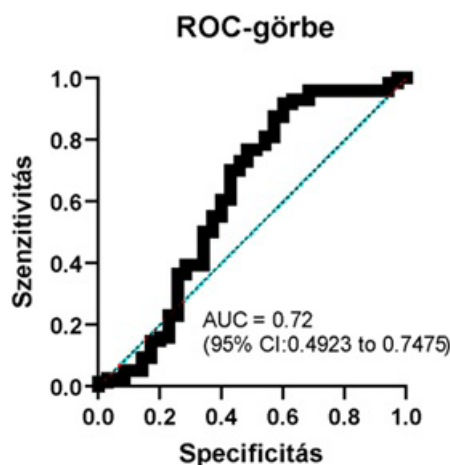
A két csoport összehasonlítása során szignifikáns különbséget találtunk az életkor és a nemek szerinti megoszlás tekintetében (1. ábra). A PAB-csoport átlagéletkora magasabb volt, mint a kontrollcsoporté ($69,93 \pm 10,59$ év vs. $64,31 \pm 10,18$ év; $p = 0,0157$).

Összehasonlítottuk a két csoport antropometriás és laboratóriumi adatait, az eredmények az 1. táblázatban láthatóak.

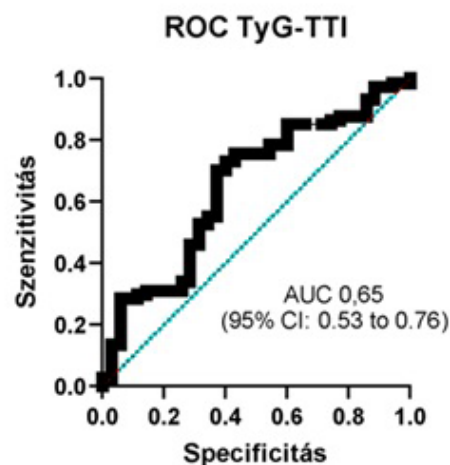
A perifériás artériás betegségben szenvedő betegek esetében szignifikánsan magasabb összcholesterin-, LDL-cholesterin- és trigliceridszinteket észleltünk a kontrollcsoporthoz viszonyítva. Az összcholesterin átlagértéke $179 \pm 50,8$ mg/dL volt a PAB-csoportban, míg 145 ± 51 mg/dL a kontrollcsoportban ($p < 0,001$). Hasonlóan, az LDL-cholesterin szintje is magasabbnak bizonyult a PAB-csoportban ($116,1 \pm 36,62$ mg/dL vs. $99,63 \pm 23,51$ mg/dL; $p = 0,0208$). A trigliceridszint szintén szignifikánsan magasabb volt a perifériás artériás betegségben szenvedő betegek körében ($166,9 \pm 61,33$ mg/dL vs. $135,6 \pm 73,4$ mg/dL; $p = 0,001$). A testtömeg-

1. táblázat. Vizsgált paraméterek összehasonlítása a két csoport között

Paraméter	1. csoport átlagérték	SD	2. csoport átlagérték	SD	“p”-érték
Kor, évek	69,93	$\pm 10,59$	64,31	$\pm 10,18$	0,0157
Vércukorszint, mg/dL	104,5	$\pm 18,2$	117,5	± 39	0,07
Összcholesterin, mg/dL	179	$\pm 50,8$	145	± 51	<0,001
LDL-cholesterin, mg/dL	116,1	$\pm 36,62$	99,63	$\pm 23,51$	0,0208
Triglicerid, mg/dL	166,9	$\pm 61,33$	135,6	$\pm 73,4$	0,001
eGFR, ml/min/1.73 m ²	81,01	$\pm 20,43$	80,47	$\pm 21,59$	0,79
TTI, kg/m ²	27,24	$\pm 4,8$	30,76	$\pm 4,9$	0,0010
TyG	9,002	$\pm 0,38$	8,824	$\pm 0,54$	0,044
TyG-TTI	245,3	$\pm 48,6$	272	$\pm 51,23$	0,0108
Neutrofil/limfocita arány	3,05	$\pm 1,63$	2,76	$\pm 2,04$	0,0495
Trombocita, x10 ⁵ /mm ³	252	$\pm 76,19$	218,5	$\pm 72,25$	0,039



2. ábra. A triglicerid–glükóz index (TyG) ROC-görbéje a perifériás artériás betegség előrejelzésében



3. ábra. ROC-analízis a TyG–TTI index perifériás artériás betegség előrejelzésében

index (TTI) ezzel szemben magasabb értéket mutatott a kontrollcsoportban ($30,76 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$ vs. $27,24 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,0010$). A vesefunkciót jellemző becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között ($81,01 \pm 20,43 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ vs. $80,47 \pm 21,59 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$; $p = 0,79$).

A triglicerid–glükóz index (TyG-index) szignifikánsan magasabb volt a perifériás artériás betegségben szenvedő betegek körében, mint a kontrollcsoportban ($9,002 \pm 0,38$ vs. $8,824 \pm 0,54$; $p = 0,044$). Ezzel szemben a triglicerid–glükóz–testtömegindex (TyG–TTI) magasabb értéket mutatott a kontrollcsoportban ($272 \pm 51,23$ vs. $245,3 \pm 48,6$; $p = 0,0108$).

A gyulladásos markerek közül a neutrofil/limfocita arány (NLR) és a trombocitaszám is magasabbnak bizonyult a perifériás artériás betegségben szenvedő betegek körében. Az NLR átlagértéke $3,05 \pm 1,63$ volt a PAB-csoportban és $2,76 \pm 2,04$ a kontrollcsoportban ($p = 0,0495$).

A trombocitaszám szintén szignifikánsan magasabb volt a PAB-csoportban ($252 \pm 76,19 \times 10^5/\text{mm}^3$ vs. $218,5 \pm 72,25 \times 10^5/\text{mm}^3$; $p = 0,039$).

Az egyváltozós logisztikus regressziós elemzés során a TyG-index és a perifériás artériás betegség jelenléte között

szignifikáns összefüggést találtunk. A TyG-index minden egyes egységnyi növekedése megközelítőleg 2,5-szeresére növelte a perifériás artériás betegség jelenlétének esélyét ($OR \approx 2,5$). Bár a statisztikai szignifikancia határérték közele volt, az eredmények következetesen a magasabb TyG-index és a perifériás artériás betegség közötti pozitív kapcsolat irányába mutattak.

A ROC-analízis alapján (2. ábra) a TyG-index gyenge-közepes, de klinikailag értékelhető diszkriminatív képességet mutatott ($AUC \approx 0,70$).

A triglicerid–glükóz–testtömegindex (TyG–TTI) ROC-analízise (3. ábra) gyenge-közepes diszkriminatív képességet mutatott ($AUC = 0,65$; 95% CI: 0,54–0,76; $p = 0,011$).

Noha a statisztikai szignifikancia határértéken maradt, az eredmények konzisztens irányú kapcsolatot jeleznek, amely nagyobb elemszámú vizsgálatokban várhatóan megerősíthető. A ROC-analízis alapján a TyG-index mérsékelt diszkriminatív képességet mutatott a perifériás artériás betegség előrejelzésében ($AUC \approx 0,7$).

A logisztikus regressziós analízis során a neutrofil/limfocita arány (NLR) nem mutatott szignifikáns összefüggést a perifériás artériás betegség jelenlétével ($p = 0,40$). A modell illeszkedése sem bizonyult szignifikánsnak (likelihood ratio teszt: $p = 0,39$). A ROC-analízis alapján az NLR gyenge diszkriminatív képességet mutatott ($AUC = 0,62$; 95% CI: 0,50–0,74; $p = 0,049$), ami arra utal, hogy önmagában korlátozott diagnosztikus értékkel bír.

A metabolikus és gyulladásos markerek kombinációjából képzett összetett index (TyG + NLR) ROC-analízise szignifikáns, de mérsékelt diszkriminatív képességet mutatott a perifériás artériás betegség elkülönítésében ($AUC = 0,64$; 95% CI: 0,52–0,76; $p = 0,019$).

2. táblázat. A multivariáns regressziós modell illeszkedése (McFadden-féle R^2)

Modell illeszkedés			
Model	Szórás	AIC	R^2_{McF}
1	115	125	0.160

Megjegyzés: A modellek becslése N=109-es mintaméret alapján történt.

3. táblázat. A perifériás artériás betegség előrejelző tényezői (TyG index, NLR, életkor és nem – multivariáns logisztikus regresszió.

Előrejelző tényező	Koefficiens (β)	SE	Z-érték	p-érték	Odds Ratio	95% CI	
						Alsó	Felső
Intercept	-15.8363	5,3589	-2,955	0,003	1,33e-7	3,64e-12	0,00483
Kor	0,0713	0,0225	3,169	0,002	1,07	1,028	1,12238
NLR	0,0423	0,1280	0,330	0,741	1,04	0,812	1,34050
TyG Index	1,2140	0,5366	2,263	0,024	3,37	1,176	9,63708
Nem (F vs N)	1,4605	0,4884	2,991	0,003	4,31	1,654	11,22017

Megjegyzés: A becslések a 'PAD = 1' vs. 'PAD = 0' események logitját fejezik ki

A TyG–TTI index szignifikáns összefüggést mutatott a perifériás artériás betegség jelenlétével a logisztikus regressziós analízis során ($Z = 2,47$; $p = 0,013$). A regressziós modell szignifikánsnak bizonyult (likelihood ratio teszt: $G = 6,58$; $p = 0,010$), ami arra utal, hogy a TyG–TTI index érdemben hozzájárul a betegség predikciójához. A ROC-analízis alapján a TyG–TTI index mérsékelt diszkriminatív képességet mutatott ($AUC = 0,65$; $SE = 0,057$; 95% CI: 0,54–0,76; $p = 0,011$).

Többváltozós logisztikus regressziós analízist végeztünk a perifériás artériás betegség jelenlétének prediktorainak azonosítására, amelybe a TyG-indexet, a neutrofil/limfocita arányt (NLR), az életkort és a nemet vontuk be. A modellben a TyG index független prediktornak bizonyult. ($OR = 3,37$; 95% CI: 1.176–9.637; $p = 0,023$). Az életkor szintén szignifikáns tényezőnek bizonyult ($OR = 1,07$; 95% CI: 1.028–1.122, $p = 0,002$), míg a nem független prediktorként szintén szignifikáns kapcsolatot mutatott ($OR = 4,31$; 95% CI: 1.654–11.22; $p = 0,003$). A neutrofil/limfocita arány nem mutatott szignifikáns összefüggést a kimenettel ($OR = 1,04$; 95% CI 0.812–1.34; $p = 0,675$).

Megbeszélés

Jelen vizsgálat célja az alsó végtagi perifériás artériás betegségben szenvedő betegek és hipertóniás kontrollok metabolikus és gyulladásos profiljának összehasonlítása volt, különös tekintettel az inzulinrezisztenciát tükröző származtatott indexekre és a teljes vérképből származó gyulladásos markerekre.

Eredményeink alapján a PAB-csoport sajátos metabolikus és gyulladásos mintázatot mutatott, amelyet a TyG-index, az NLR és a trombocitaszám emelkedése, valamint a TyG–TTI alacsonyabb értéke jellemzett.

A további prediktív elemzések azt mutatták, hogy a vizsgált biomarkerek klinikai jelentősége eltérő, és a

metabolikus komponensek – különösen a TyG-index – stabilabb és független kapcsolatot mutattak a betegség jelenlétével, mint a gyulladásos markerek.

A TyG-index szignifikánsan magasabb volt a PAB-csoportban, és regressziós analízisben is klinikailag releváns összefüggést mutatott a betegség jelenlétével, ami alátámasztja a metabolikus diszreguláció szerepét a perifériás atherosclerosis kialakulásában. Eredményeink összhangban állnak a szakirodalommal, amely szerint a magasabb TyG-index az inzulinrezisztencia, az endothel-diszfunkció és az atherogenesis megbízható helyettesítő markere [3].

Többváltozós modellben a TyG-index az életkor és a nem figyelembevételét követően is szignifikáns maradt, ami azt jelzi, hogy a metabolikus státusz független módon járul hozzá a PAB jelenlétéhez, és a modell egyik legerősebb prediktorként azonosítható. Ezzel szemben a neutrofil/limfocita arány (NLR) nem mutatott szignifikáns összefüggést multivariáns modellben, ami arra utal, hogy önálló prediktív értéke korlátozott.

Ezen adatok patofiziológiai értelmezése megalapozott, ugyanis az inzulinrezisztencia fokozza az oxidatív stresszt, a vaszkuláris gyulladást, az endothel-diszfunkciót és az atherothromboticus folyamatokat. [7].

Az életkor a csoportösszehasonlításban és a többváltozós modellben is szignifikáns tényezőnek bizonyult, ami megerősíti, hogy a PAB kialakulásában a biológiai öregedés és a kumulatív érkárosodás meghatározó szerepet játszik [10].

4. táblázat. A független változók kollinearitási mutatói

Kollinearitási mutatók		
	VIF	Tolerancia
Kor	1,16	0,866
NLR	1,01	0,986
TyG	1,05	0,952
Nem	1,13	0,882

A nem szintén független tényezőként jelent meg a modellben, ami arra utal, hogy a PAB kockázata nemek szerint eltérően alakul, és jelentős demográfiai determinánsnak tekinthető. Eredményeink alapján a PAB fenotípusa ebben a kohorszban elsősorban életkor-, nem- és metabolikus státuszfüggő mintázatot követett, amelyben a TyG-index bizonyult a legerősebb független biomarkernek.

A TyG-TTI index viselkedése ettől eltérő volt: bár a csoportok között szignifikáns különbség mutatkozott, az index a várakozásokkal ellentétben alacsonyabb volt a PAB-csoportban arra utal, hogy ezt a mutatót a testtömeg-index erőteljesen befolyásolja. Ez a jelenség összefügghet az úgynevezett „obesity paradoxonnal”, illetve azzal, hogy a TTI nem különíti el a zsírtömeg, az izomtömeg és a katabolikus állapot hatását. Ezért a TyG-TTI értelmezése PAB-ban óvatos megközelítést igényel, különösen idősebb és valószínűleg heterogén tápláltsági állapotú betegek esetén. Eredményeink azt mutatják, hogy a TyG-TTI-ben a testösszetételhez kapcsolódó komponens torzíthatja a marker klinikai interpretációját.

Az NLR a csoportösszehasonlításban magasabb volt a PAB-csoportban, ami összhangban áll a krónikus, alacsony intenzitású szisztémás gyulladás szerepével az atherosclerosisban.[8] Ugyanakkor a jelen vizsgálatban az NLR diszkriminatív és prediktív értéke korlátozott maradt, mivel a ROC-analízisben csak gyenge teljesítményt mutatott, és regressziós modellekben sem bizonyult független prediktornak. Ez arra utal, hogy az NLR inkább általános gyulladásos állapotjelző, mintsem a PAB specifikus biomarkere. Ennek egyik lehetséges magyarázata, hogy az NLR prognosztikai értéke inkább előrehaladott, kritikus ischaemiás állapotokban és akut végtagi eseményekben érvényesül, míg a jelen mintában heterogénebb és kevésbé súlyos gyulladásos profil érvényesült. [5] Ezért jelen vizsgálatban megfigyelt NLR-értékek inkább a háttér-gyulladás fennállását jelzik, mintsem a betegség jelenlétének vagy súlyosságának specifikus meghatározóit.

A trombocitaszám emelkedése tovább erősíti a trombo-inflammatorikus környezet jelenlétének feltételezését a PAB-csoportban, ugyanis ezen elemek aktívan részt vesznek az endothel aktivációban, a leukocytá-toborzásban és a plakkmikrokörnyezet alakításában. Ezért az emelkedett trombocitaszám közvetett módon fokozott protromboticus és proinflammatorikus aktivitásra utalhat. Ugyanakkor hangsúlyozni kell, hogy sem az NLR, sem a trombocitaszám nem tekinthető az endothel- vagy trombocytá-aktiváció direkt markerének; ennek

bizonyításához specifikus oldott adhéziós molekulákra vagy funkcionális trombocytá-markerekre (P-szelektin, ICAM-1, VCAM-1, sCD40L) lenne szükség. [9].

A jövőben a hasonló, egyszerűen hozzáférhető biomarkerek kombinált értékelése hozzájárulhat a személyre szabott kockázatbecslés és terápiás döntéshozatal finomításához, de ennek igazolásához prospektív, nagyobb elemszámú vizsgálatok szükségesek. Ugyanakkor a nagyobb elemszámú minta jelentősen leszűkítené a konfidenciaintervallumokat, amelyek jelen kutatásban valószínűleg a csökkent alanszám miatt tágak voltak.

Összességében eredményeink azt mutatják, hogy a PAB kialakulásában a diszmetabolizmus, a gyulladás és a trombo-inflammatorikus aktiváció egyaránt szerepet játszik, de ezek közül a metabolikus komponens – különösen a TyG-index – mutatta a legstabilabb kapcsolatot a betegség jelenlétével. A multivariáns modell alapján a PAB jelenléte ebben a kohorszban elsősorban életkor-, nem- és TyG-függő mintázatot követett, míg az NLR nem bizonyult független meghatározónak.

Következtetés

Az alsó végtagi perifériás artériás betegségben szenvedő betegek jellegzetes metabolikus és gyulladásos profilt mutatnak, azonban ezen biomarkerek prediktív értéke eltérő.

A TyG-index független prediktornak bizonyult, és stabil kapcsolatot mutatott a betegség jelenlétével. A TyG-TTI index klinikai értelmezése korlátozott a testösszetétel befolyásoló hatása miatt. Az NLR nem bizonyult önálló prediktornak, ami arra utal, hogy klinikai alkalmazása elsősorban kiegészítő jellegű lehet.

Bár ezek a paraméterek nem tükrözik közvetlenül az endothelaktivációt, könnyen hozzáférhető és költséghatékony markerekként alkalmazhatók a kockázatstratifikáció támogatására. Eredményeink alapján a PAB jelenléte elsősorban életkor-, nem- és metabolikus státuszfüggő mintázatot követ, amelyben a TyG-index bizonyult a legerősebb független biomarkernek, míg a gyulladásos markerek szerepe inkább kiegészítő jelentőségű.

Irodalom

(Lásd az angol nyelvű cikk végén.)